



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 A61K 31/185, 31/195, 31/70, 9/127	A1	(11) 国際公開番号 WO96/19211 (43) 国際公開日 1996年6月27日 (27.06.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP95/02599 (22) 国際出願日 1995年12月19日 (19.12.95) (30) 優先権データ 特願平6/314437 1994年12月19日 (19.12.94) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 加藤宗義 (KATO, Muneyoshi) [JP/JP] 大槻智宏 (OHTSUKI, Tomohiro) [JP/JP] 江上文庸 (EGAMI, Fuminobu) [JP/JP] 角田健司 (TSUNODA, Kenji) [JP/JP] 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 北川富造 (KITAGAWA, Tomizo) 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : LIPOSOME EYE DROPS (54) 発明の名称 リポソーム点眼液 (57) Abstract [Object] To provide eye drops excellent in the effect of mitigating or curing symptoms caused by dry eye. [Constitution] Liposome eye drops comprising taurine, glucose and inorganic salts.		

(57) 要約

目的：ドライアイによって生じる症状の緩和や治療効果に優れる点眼液を提供する。

構成：タウリン、グルコースおよび無機塩類を配合したリボソーム点眼液。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を固定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	DE	ドイツ	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	EE	エストニア	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BF	ブルキナファソ	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SS	スーダン
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MK	マケドニア共和国	SZ	スワジランド
CC	中東アフリカ共和国	IE	アイルランド	ML	マリ	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CG	コンゴ	JP	日本	MR	モリタニア	TM	トルクメニスタン
CH	スイス	KE	ケニア	MW	マラウイ	TR	トルコ
CI	コート・ジボワール	KG	キルギスタン	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CN	中国	KR	大韓民国	NL	オランダ	US	米国
CO	コロンビア	KZ	カザフスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム

明 細 書

リポソーム点眼液

技術分野

本発明は、ドライアイの治療およびその症状の緩和に有用なリポソーム点眼液に関する。

背景技術

ドライアイ（乾き目、涙液減少）によって、乾燥感、熱感、疲れ目などの不快感や角膜損傷、角膜障害などが引き起こされる。従来ドライアイの治療においては、ホウ酸、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウムなどからなる人工涙液が用いられていた。また、第四級ベンジルアミンを含有するリポソーム組成物を用いることも提案されている（特表平2-501730号）。

しかし、従来の技術の場合、ドライアイによって生じる症状の緩和や治療に対する効果が充分ではなかった。

本発明の目的は、ドライアイによって生じる症状の緩和や治療効果に優れる点眼液を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは鋭意研究を進めた結果、ある特定の組成物からなる点眼液が前記課題を達成できることを見だし、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、タウリン、グルコースおよび無機塩類を配合したリポソーム点眼液である。

本発明において、無機塩類とは、塩化ナトリウムおよび塩化カリウムならびに必要に応じて塩化カルシウム、硫酸マグネシウムおよび炭酸水素ナトリウムからなる群より選ばれる1種または2種の無機塩を加えた混合物のことをいう。

また、タウリンの配合量は0.5～3重量%であることが好ましい。タウリンの配合量が0.5重量%を下回るとドライアイの治療効果が弱くなり、3重量%を超えると高張となって眼に刺激となる。グルコースの配合量は0.01～1重量%であることが好ましく、0.03～0.2重量%であることがさらに好ましい。グルコースの配合量が0.01重量%を下回るとドライアイの治療効果が弱くなり、1重量%を超えると点眼液の使用感が悪くなる。

なお、本発明の効果を高めるうえで、最終的に調製したリポソーム点眼液のpHが5.5～8.0でかつ浸透圧が250～450mOsmとなるように各構成成分の配合量を調整することが好ましく、また、リポソーム点眼液の構成成分として、アスパラギン酸塩（例えばL-アスパラギン酸マグネシウム、L-アスパラギン酸カリウム、L-アスパラギン酸マグネシウム・カリウム）を配合することが好ましい。この際、アスパラギン酸塩の配合量は0.01～0.5重量%であることが好ましく、0.03～0.2重量%であることがさらに好ましい。

リポソームを構成させるためのレシチンの含有量は、点眼液を点眼した際に角膜表面で高い滞留性を有し、かつ点眼液保存時に凝集等が発生せず製剤的に安定な範囲である0.03～0.8重量%であることが好ましく、0.05～0.5重量%であることがさらに好ましい。

本発明のリポソーム点眼液は、通常用いられるリポソーム水懸濁液の調製法、例えば特開平5-4037号公報記載の調製法、あるいは特開平2-167218号公報記載の水和しやすいレシチンを用い、その他の成分と共に水に分散後整粒させる調製法等を用いて容易に調製することができる。

本発明においては、前記必須成分の他、必要に応じてメチル硫酸ネオスチグミン、抗炎症剤（例えばグリチルリチン酸二カリウム、イブシロンアミノカプロン酸、アラントイン、塩化ベルベリン、硫酸ベルベリン、アズレンスルホン酸ナトリウム、硫酸亜鉛、乳酸亜鉛、塩化リゾチームなど）、抗ヒスタミン剤（例えば塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミンなど）、充血除去剤（塩酸ナファゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸フェニレフリンなど）、各種ビタミン類〔例えば活性型ビタミンB₂（フラビンアデニンジヌクレオタイドナトリウム）、ビタミンB₆（塩酸ピリドキシン）、ビタミンB₁₂（シアノコバラミン）、ビタミンA酢酸エステル（酢酸レチノール）、ビタミンE酢酸エステル（酢酸トコフェロール）、パンテノール、パントテン酸カルシウム、パントテン酸ナトリウムなど〕、アミノ酸（L-アスパラギン酸マグネシウムカリウム、L-アスパラギン酸カリウム、L-アスパラギン酸マグネシウム、コンドロイチン硫酸ナトリウムなど）、清涼化剤（例えばメントール、ボルネオール、カンフル、ハッカ油など）、高分子添加剤（例えば多価アルコール、ポリビニルアルコール、

ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなど）、安定化剤（例えばエチレンジアミン四酢酸塩など）、保存剤（塩化ベンザルコニウム、メチルパラベン、ソルビン酸など）、サルファ剤などの点眼剤の調製に通常使用する各種成分や他の有効成分などを本発明の効果を損なわない範囲で配合することができる。

産業上の利用可能性

本発明により、角膜表面での滞留性が高く、角膜損傷や角膜障害に対する修復効果が高い点眼液を提供することが可能になった。従って、本発明のリポソーム点眼液はドライアイによって生じる症状の緩和や治療に有用である。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。

（実施例 1）

タウリン 1000 mg、グルコース 100 mg、水和しやすい水素添加大豆レシチン 100 mg、塩化ナトリウム 40 mg、塩化カリウム 10 mg、マンニトール 3000 mg をホモジナイザーを用いて滅菌精製水 95 ml に分散・乳化させた後、生成した懸濁液をポリカーボネートフィルター法を用いて整粒し、水酸化ナトリウムで pH 7.4 に調整した後、滅菌精製水を加えて全量を 100 ml とし、リポソーム点眼液を調製した。このリポソーム点眼液の浸透圧は測定の結果、286 mOsm であった。

（実施例 2）

タウリン 1000 mg の代わりにタウリン 3000 mg、水和しやすい水素添加大豆レシチン 100 mg の代わりに水和しやすい水素添加大豆レシチン 125 mg、マンニトール 3000 mg の代わりにマンニトール 860 mg を用い、水酸化ナトリウムで pH 8.0 に調整した他は実施例 1 と同様にしてリポソーム点眼液を調製した。このリポソーム点眼液の浸透圧は測定の結果、330 mOsm であった。

（実施例 3）

タウリン 1000 mg の代わりにタウリン 500 mg、水和しやすい水素添加大豆レシチン 100 mg の代わりに水和しやすい水素添加大豆レシチン 150 mg

gを用い、水酸化ナトリウムでpH 6.0に調整した他は実施例1と同様にしてリポソーム点眼液を調製した。このリポソーム点眼液の浸透圧は測定の結果、255 mOsmであった。

(実施例4)

塩化ナトリウム40mgの代わりに塩化ナトリウム30mg、マンニトール3000mgの代わりにマンニトール2900mgを用い、さらに炭酸水素ナトリウム50mgを加えた他は実施例1と同様にしてリポソーム点眼液を調製した。このリポソーム点眼液の浸透圧は測定の結果、286 mOsmであった。

(実施例5)

塩化ナトリウム40mgの代わりに塩化ナトリウム30mg、マンニトール3000mgの代わりにマンニトール2900mgを用い、さらにアスパラギン酸マグネシウム・カリウム100mgを加えた他は実施例1と同様にしてリポソーム点眼液を調製した。このリポソーム点眼液の浸透圧は測定の結果、286 mOsmであった。

(実施例6)

塩化ナトリウム40mgの代わりに塩化ナトリウム30mg、マンニトール3000mgの代わりにマンニトール2950mgを用い、さらにアスパラギン酸マグネシウム・カリウム40mg、炭酸水素ナトリウム10mgおよびホウ砂10mgを加えた他は実施例1と同様にしてリポソーム点眼液を調製した。このリポソーム点眼液の浸透圧は測定の結果、286 mOsmであった。

(実施例7)

タウリン1000mg、グルコース100mg、塩化ナトリウム23mg、塩化カリウム8mg、マンニトール3000mg、 $[^3\text{H}]$ -イヌリン(0.25 mCi)を滅菌精製水90mlに溶解した液に、リポソーム構成用の水和しやすい水素添加大豆レシチン125mgを加え、ホモジナイザーを用いて分散・乳化後、生成した懸濁液をポリカーボネートフィルター法を用いて整粒し、水酸化ナトリウムでpH 7.4に調整した後、滅菌精製水を加えて全量を100mlとし、リポソーム点眼液を調製した。このリポソーム点眼液の浸透圧は測定の結果、286 mOsmであった。

(実施例 8)

タウリン 1000 mg、グルコース 100 mg、塩化ナトリウム 23 mg、塩化カリウム 8 mg、マンニトール 3000 mg を滅菌精製水 90 ml に溶解した液に、リポソーム構成用の水和しやすい水素添加大豆レシチン 125 mg を加え、ホモジナイザーを用いて分散・乳化後、生成した懸濁液をポリカーボネートフィルター法を用いて整粒し、水酸化ナトリウムで pH 7.4 に調整した後、滅菌精製水を加えて全量を 100 ml とし、リポソーム点眼液を調製した。このリポソーム点眼液の浸透圧は測定の結果、286 mOsm であった。

(比較例 1)

塩化ナトリウム 750 mg、塩化カリウム 90 mg、 $[^3\text{H}]$ -イヌリン (0.25 mCi) を滅菌精製水 90 ml に溶解後、水酸化ナトリウムで pH 7.4 に調整した後、滅菌精製水を加えて全量を 100 ml とし、人工涙液型点眼液を調製した。この点眼液の浸透圧は測定の結果、286 mOsm であった。

(比較例 2)

タウリン 1000 mg、塩化ナトリウム 23 mg、塩化カリウム 8 mg、マンニトール 3000 mg を滅菌精製水 90 ml に溶解し、水酸化ナトリウムで pH 7.4 に調整した後、滅菌精製水を加えて全量を 100 ml とし、点眼液を調製した。この点眼液の浸透圧は測定の結果、286 mOsm であった。

(試験例 1)

日本白色ウサギ (雄, 体重 3.2~4.2 kg, 12~16 週齢) を 1 群 4~6 匹として用いた。試験前に、眼に異常のないことを確認した後、右眼に実施例 7 で調製した点眼液 250 μl を、左眼に比較例 1 で調製した点眼液 250 μl を点眼し、点眼 5 分後、15 分後及び 30 分後に角膜を摘出して角膜上に滞留している放射活性を測定した。その結果、実施例 7 で調製した点眼液は比較例 1 で調製した点眼液よりも有意に角膜上に滞留していた (表 1)。

表 1

	各点眼液の角膜上の放射活性 (C P M)	
	実施例 7	比較例 1
5 分後	9 1 6 . 5 *	2 8 . 5
1 5 分後	3 3 4 . 7 **	8 . 2
3 0 分後	1 2 1 . 2 **	1 1 . 7

* ; $P < 0.05$, ** ; $P < 0.01$

(試験例 2)

日本白色ウサギ (雄, 体重 3.0 ~ 3.2 kg, 10 ~ 12 週齢) を 7 匹用いた。試験前に、眼に異常のないことを確認した後、両眼を n-ヘプタノールを浸透させた直径 6.0 mm の吸着紙を角膜中央部に 1 分間貼付し、角膜上皮を剥離した。その直後より、右眼に実施例 8 で調製した点眼液、左眼に比較例 2 で調製した点眼液をそれぞれ 100 μ l ずつ 1 日 4 回、5 日間継続点眼した。評価は、角膜上皮が修復していない部位を 1% メチレンブルー溶液で染色し、角膜上皮未修復部の幅 (最長) を測定した。

その結果、実施例 8 で調製した点眼液は比較例 2 で調製した点眼液よりも早期に角膜の修復効果があった (図 1)。

図面の簡単な説明

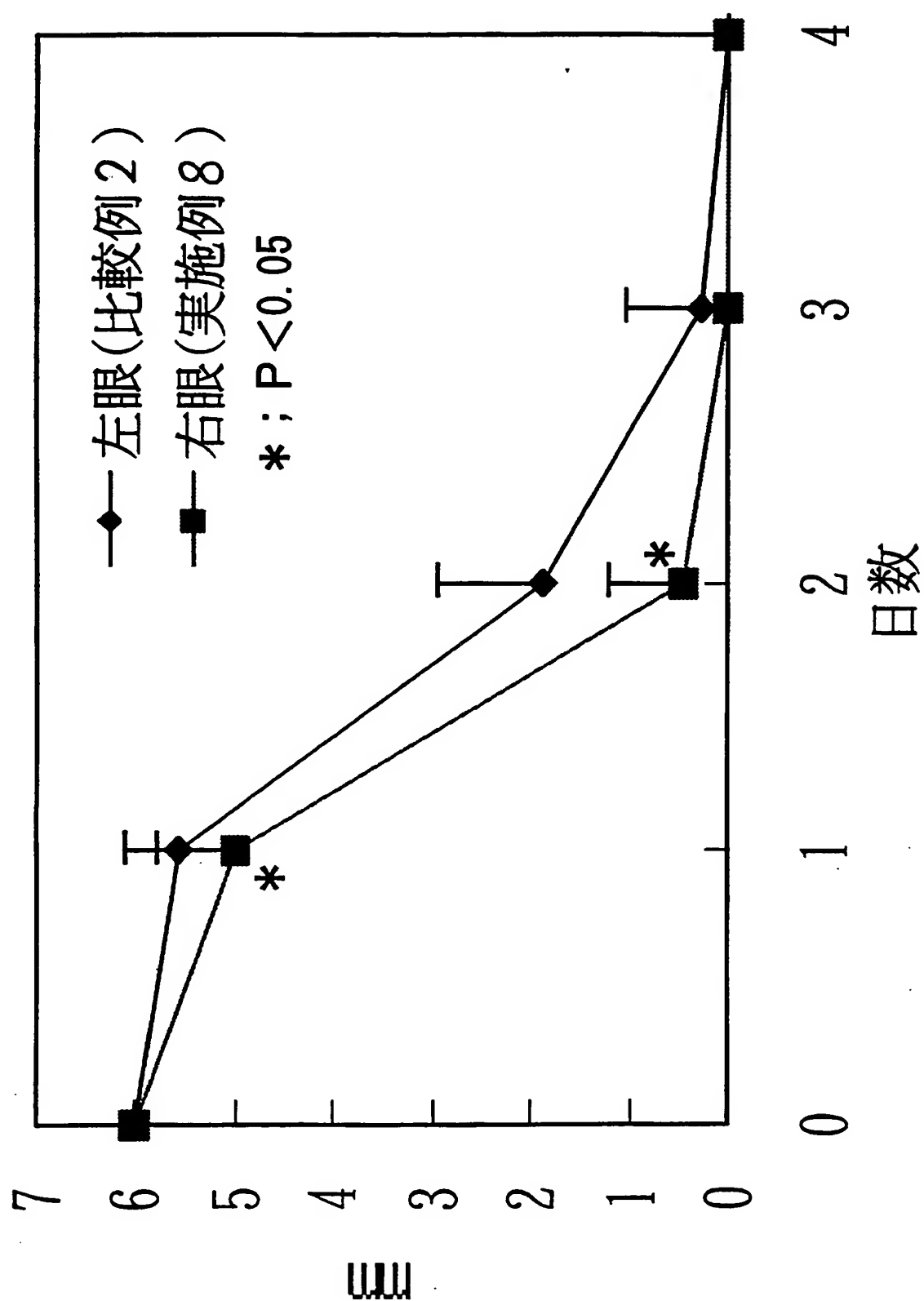
図 1

角膜損傷修復の度合を表すグラフで、縦軸は損傷した角膜の幅 (mm) を、横軸は日数を示す。

請 求 の 範 囲

- (1) タウリン、グルコースおよび無機塩類を配合したリポソーム点眼液。
- (2) pHが5.5～8.0でかつ浸透圧が250～450mOsmである請求項1記載のリポソーム点眼液。
- (3) タウリン0.5～3重量%、グルコース0.01～1重量%および無機塩類を配合した、pHが5.5～8.0でかつ浸透圧が250～450mOsmであるリポソーム点眼液。
- (4) タウリン0.5～3重量%、グルコース0.01～1重量%、無機塩類およびアスパラギン酸塩0.01～0.5重量%を配合した、pHが5.5～8.0でかつ浸透圧が250～450mOsmであるリポソーム点眼液。

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02599

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1⁶ A61K31/185, A61K31/195, A61K31/70, A61K9/127

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁶ A61K31/185, A61K31/70, A61K9/127, A61K47/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 90/08548, A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), August 9, 1990 (09. 08. 90) & EP, 409999, A	1 - 4
A	JP, 64-42424, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), February 14, 1989 (14. 02. 89) (Family: none)	1 - 4
P	JP, 7-48262, A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), February 21, 1995 (21. 02. 95) (Family: none)	1 - 4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

January 25, 1996 (25. 01. 96)

Date of mailing of the international search report

February 20, 1996 (20. 02. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl.⁸ A61K31/185, A61K31/195, A61K31/70, A61K9/127</p>														
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl.⁸ A61K31/185, A61K31/70, A61K9/127, A61K47/00</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>														
<p>国際調査で使用する電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAS ON LINE</p>														
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO, 90/08548, A (千寿製薬株式会社), 9. 8月. 1990 (09. 08. 90) & EP, 409999, A</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP, 64-42424, A (大正製薬株式会社), 14. 2月. 1989 (14. 02. 89) (ファミリーなし)</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>P</td> <td>JP, 7-48262, A (千寿製薬株式会社), 21. 2月. 1995 (21. 02. 95) (ファミリーなし)</td> <td>1-4</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	A	WO, 90/08548, A (千寿製薬株式会社), 9. 8月. 1990 (09. 08. 90) & EP, 409999, A	1-4	A	JP, 64-42424, A (大正製薬株式会社), 14. 2月. 1989 (14. 02. 89) (ファミリーなし)	1-4	P	JP, 7-48262, A (千寿製薬株式会社), 21. 2月. 1995 (21. 02. 95) (ファミリーなし)	1-4
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号												
A	WO, 90/08548, A (千寿製薬株式会社), 9. 8月. 1990 (09. 08. 90) & EP, 409999, A	1-4												
A	JP, 64-42424, A (大正製薬株式会社), 14. 2月. 1989 (14. 02. 89) (ファミリーなし)	1-4												
P	JP, 7-48262, A (千寿製薬株式会社), 21. 2月. 1995 (21. 02. 95) (ファミリーなし)	1-4												
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>														
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」同一パテントファミリー文献</p>														
<p>国際調査を完了した日</p> <p>25. 01. 96</p>		<p>国際調査報告の発出日</p> <p>20.02.96</p>												
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP)</p> <p>郵便番号 100</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>吉 住 和 之</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3453</p>												